



(c)

(5f) 国際特許分類6 C07K 5/075, A23L 1/236	A1	(11) 国際公開番号 WO99/52937 (43) 国際公開日 1999年10月21日(21.10.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01210 (22) 国際出願日 1999年3月11日(11.03.99) (30) 優先権データ 特願平10/97701 1998年4月9日(09.04.98) JP 特願平11/38190 1999年2月17日(17.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 網野裕右(AMINO, Yusuke)(JP/JP) 湯沢和子(YUZAWA, Kazuko)(JP/JP) 竹本 正(TAKEMOTO, Tadashi)(JP/JP) 中村良一郎(NAKAMURA, Ryoichiro)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス研究所内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 石田康昌, 外(ISHIDA, Yasumasa et al.) 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目20番12号 望星ビル7階 加藤内外特許事務所 Kanagawa, (JP)		(81) 指定国 AU, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: ASPARTYL DIPEPTIDE ESTER DERIVATIVES AND SWEETENERS (54) 発明の名称 アスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤 (57) Abstract Novel aspartyl dipeptide ester derivatives (including those in the form of a salt) having an excellent sweetening effect and usable as sweeteners such as N-[N-[3-(3-methyl-4-hydroxyphenyl)propyl]-L-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester and N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester; and excellent sweeteners, etc. containing these novel derivatives. Thus, it becomes possible to provide low-caloric sweeteners which are superior particularly in degree of sweetness to the conventional ones.		

FILED 10-10-00

(57)要約

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル等、優れた甘味効果を有し甘味剤として使用可能な新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）及びこれら新規誘導体を含有する優れた甘味剤等を提供する。

従来品に比較して甘味剤として特に甘味度に優れた低カロリー甘味剤の提供を可能とする。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EES	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	セントビンセント・グレンディン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SI	スロベニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GDE	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TC	タークス
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	タンザニア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	CW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

アスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤

技術分野

本発明は新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体並びにこれを有効成分として含有する甘味剤及び甘味が付与された食品等の製品に関する。

背景技術

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームがあるが安定性にやや問題が残されている。国際特許WO 94/11391号公開公報には、アスパルテームを構成するアスパラギン酸の窒素原子上にアルキル基を導入した誘導体が甘味倍率を著しく向上することが記載されており、安定性の点でも若干の改善がみられたことが報告されている。この公報に記載されている化合物の中で最も優れているのはアルキル基として3,3-ジメチルブチル基を有するN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであり、甘味度は10,000倍と報告されている。3,3-ジメチルブチル基以外に20種類の置換基を導入したアスパルテーム誘導体が記載されているが、これらの甘味度は全て2,500倍以下と報告されている。アルキル基として3-(置換フェニル)プロピル基を有する誘導体も記載されているが、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度1,500倍、N-[N-[3-(3-メトキシ-4

ーヒドロキシフェニル)プロピル]ーLー α ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルが甘味度2,500倍と報告されており、Nー[Nー(3,3ージメチルブチル)ーLー α ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルの甘味度10,000倍には及ばない。

発明の課題、目的

本発明の目的は、安全性に優れ、上記Nー[Nー(3,3ージメチルブチル)ーLー α ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルと同等もしくはこれ以上の甘味度を有する新規アスパルチルジベプチドエステル誘導体及びこれを有効成分として含有する低カロリーー甘味剤等を提供することにある。

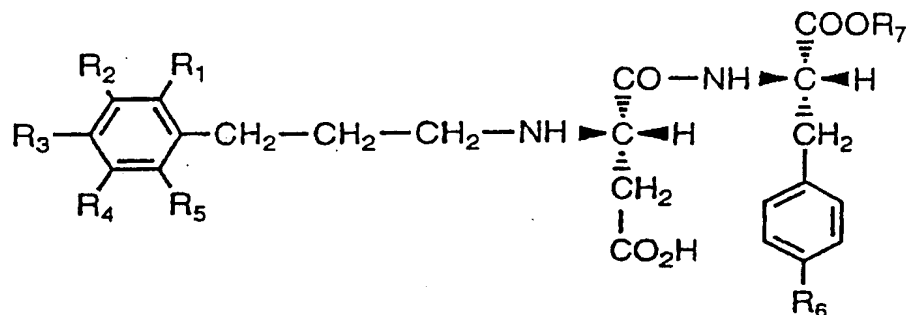
発明の開示

本発明者らは、前記課題を解決すべく、容易に入手可能な種々の置換基を有するシンナムアルデヒド又はこれから容易に誘導できる種々の置換基を持つ3ーフェニルプロピオンアルデヒドを用いてアスパルテーム誘導体を構成するアスパラギン酸の窒素原子上に種々の3ー(置換フェニル)プロピル基を導入して甘味度を調べた結果、甘味倍率の点で、上記国際特許WO94/11391号公開公報に記載の甘味度1,500倍と報告されているNー[Nー(3ーフェニルプロピル)ーLー α ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン

1ーメチルエステルは言うに及ばず、甘味度10,000倍と報告されているNー[Nー(3,3ージメチルブチル)ーLー α ーアスパルチル]ーLーフェニルアラニン 1ーメチルエステルをも遙かに上回る新規誘導体で、特に下記一般式(1)で示される化合物が甘味剤として極めて優れていることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、下記一般式(1)で示されるアスパルチルジベ

ブチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）に存する。



(1)

上記式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ相互に独立して、水素原子（H）、水酸基（OH）、炭素数が1から3のアルコキシ基（ OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 等）、炭素数が1から3のアルキル基（ CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 等）、炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基（ $O(CH_2)_2OH$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_3$ 等）から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 と、或いは R_2 と R_3 とは一緒になってメチレンジオキシ基（ OCH_2O ）を、それぞれ表す。

但し、ここで R_1 と R_2 と、或いは R_2 と R_3 とが一緒になって上記構造を有する場合、 R_4 、 R_5 及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ相互に独立して前記置換基の何れかを表す。

また、上記誘導体において、 R_1 から R_5 の全てが共に水素原子を表すか、 R_2 がメトキシ基でかつ R_3 が水酸基を表す誘導体の場合は除かれる。

R_6 は水素原子又は水酸基を表す。 R_7 はメチル基（ CH_3 ）、エチル基（ CH_2CH_3 ）、イソプロピル基（ $CH(CH_3)_2$ ）、ノルマルプロピル基（ $CH_2CH_2CH_3$ ）及びtert-ブチル基（ $C(CH_3)_3$ ）から選ばれる置換基を表す。

実施の形態

本発明のアスパルチルジペプチドエステル誘導体には、上記一般式(1)で示される化合物が含まれ、更にその塩の形態にあるものも含まれる。

上記誘導体を構成するアミノ酸は、天然に存在するという点で何れもL-体が望ましい。

本発明の化合物には、好ましい化合物の形態として下記の発明が含まれる。

[1] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_3 が水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 がそれぞれ相互に独立して水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 と、或いは R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基(OCH_2O)であり(ここで、 R_4 、 R_5 及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ相互に独立して前記それぞれのために例示される置換基の何れかである。)、 R_6 が水素原子又は水酸基であり、 R_7 がメチル基、エチル基、イソプロピル基、ノルマル(n-)プロピル基及びt-ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

[2] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_3 が水素原子、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 がそれぞれ相互に独立して、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 と、或いは R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基(OCH_2O)であり(ここで、 R_4 、 R_5 及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ独立して前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。)、 R_6 が水素原

子又は水酸基であり、 R_7 がメチル基、エチル基、イソプロピル基、ノルマル(n-)プロピル基及びt-ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

[3] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_3 が水酸基、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 がそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数が2から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 と、或いは R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基(OCH_2O)であり(ここで、 R_4 、 R_5 及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ独立していて上記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。)、 R_6 が水素原子又は水酸基であり、 R_7 がメチル基、エチル基、イソプロピル基、ノルマル(n-)プロピル基及びt-ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

[4] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_2 が水酸基、 R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[5] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_2 及び R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[6] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[7] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_3 が水酸基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[8] 上記一般式(1)で示される化合物において、 R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[9] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_3 がエトキシ基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 0] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_2 が水酸基、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 1] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_2 がメトキシ基、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 2] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_3 がメトキシ基、 R_2 及び R_6 が水酸基、 R_1 、 R_4 及び R_5 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 3] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_3 がメトキシ基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 4] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 5] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_4 がメトキシ基、 R_2 、 R_3 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 6] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_1 が水酸基、 R_3 及び R_7 がメチル基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子である化合物。

[1 7] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_1 及び R_3 がメトキシ基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である化合物。

[1 8] 上記一般式 (1) で示される化合物において、 R_1 がエトキシ基、 R_3 がメトキシ基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び

R₇がメチル基である化合物。

[1 9] 上記一般式 (1) で示される化合物において、R₂及びR₇がメチル基、R₃が水酸基、R₁、R₄、R₅及びR₆が水素原子である化合物。

[2 0] 上記一般式 (1) で示される化合物において、R₂が水酸基、R₃及びR₇がメチル基、R₁、R₄、R₅及びR₆が水素原子である化合物。

[2 1] 上記一般式 (1) で示される化合物において、R₂及びR₇がメチル基、R₃がメトキシ基、R₁、R₄、R₅及びR₆が水素原子である化合物。

[2 2] 上記一般式 (1) で示される化合物において、R₂及びR₄がメトキシ基、R₁、R₃、R₅及びR₆が水素原子、及びR₇がメチル基である化合物。

[2 3] 上記一般式 (1) で示される化合物において、R₃が2-ヒドロキシエトキシ基、R₁、R₂、R₄、R₅及びR₆が水素原子、及びR₇がメチル基である化合物。

[2 4] 上記一般式 (1) で示される化合物において、R₃及びR₇がメチル基、R₁、R₂、R₄、R₅及びR₆が水素原子である化合物。

本発明の誘導体に含まれる本発明の化合物の塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニアとのアンモニウム塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩、塩酸、硫酸等の無機酸との塩及びクエン酸、酢酸等の有機酸との塩が挙げられ、これらも前述の通り本発明の誘導体に含まれる。

本発明のアスパルチルジペプチドエステル誘導体は、アスパルテーム誘導体を、種々の置換基を持つシンナムアルデヒドと還元剤(例えば、水素/パラジウム炭素触媒)で還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは、通常のペプチド合成法(泉屋ら「ペプチド合成の基礎と実験」：丸善 1985.1.20 発行)に従っ

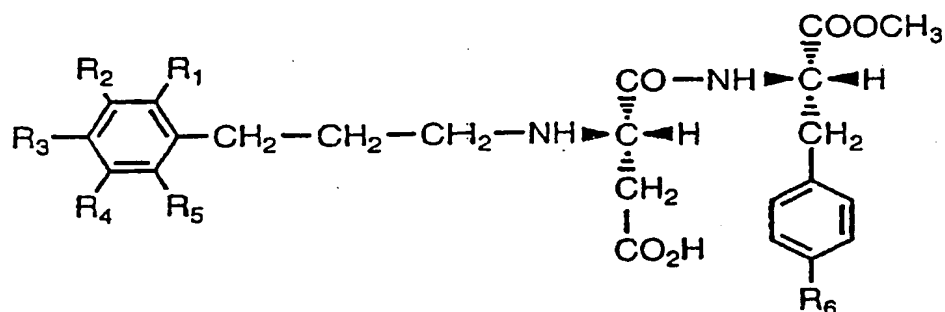
て得ることができる β 位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテーム誘導体（例えば、 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル）を、種々の置換基を持つシンナムアルデヒドと還元剤（例えば、 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ ）とで還元的にアルキル化（A. F. Abdel-Magidら, *Tetrahedron Letters*, 31, 5595 (1990)参照。）した後に保護基を除去することによって得ることができるが、本発明の化合物の合成法はこれらに限られるものではない。種々の置換基を持つシンナムアルデヒドの代わりに種々の置換基を持つ3-フェニルプロピオンアルデヒド或いはこれらのアセタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒドとして用いられ得ることは勿論である。

本発明の誘導体、即ち本発明の化合物及びその塩は官能試験の結果、砂糖に類似した甘味質で強い甘味を持つことが分かった。例えば、N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約35,000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約30,000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約20,000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約20,000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約15,000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエ

ステルの甘味度は約 8,000 倍（対砂糖）、N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約 6,500 倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルの甘味度は約 16,000 倍（対砂糖）であった。

合成した幾つかのアスパルチルジペプチド誘導体（下記一般式（2）で示される）について構造と官能試験の結果を表 1 に示す。

表 1 の結果から明らかなように、本発明の新規誘導体が甘味度において特に優れていることが理解される。



(2)

【表 1】

アスパルチルジペプチドエステル誘導体の構造と甘味倍数

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	甘味倍数*)
1	H	OH	OCH ₃	H	H	H	20,000
2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	2,500
3	H	OCH ₂ O		H	H	H	5,000
4	H	H	OH	H	H	H	5,000
5	H	H	OCH ₃	H	H	H	6,500
6	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1,500
7	H	OH	H	H	H	H	8,000
8	H	OCH ₃	H	H	H	H	3,500
9	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	16,000
10	OH	H	OCH ₃	H	H	H	20,000
11	OH	OCH ₃	H	H	H	H	10,000
12	OH	H	H	OCH ₃	H	H	1,500
13	OH	H	CH ₃	H	H	H	30,000
14	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	4,000
15	OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	2,500
16	H	CH ₃	OH	H	H	H	35,000
17	H	OH	CH ₃	H	H	H	15,000
18	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	8,000
19	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	800
20	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	1,000
21	H	H	CH ₃	H	H	H	4,000

*) 4%シュクロース水溶液との比較

なお、本発明の誘導体（本発明の化合物及びその塩の形態にあるものを含む。）を甘味剤として使用する場合、特別の支障のない限り、他の甘味剤と併用してもよいことは勿論である。

本発明の誘導体を甘味剤として使用する場合、必要により甘味剤用の担体及び／又は増量剤を使用してもよく、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、増量剤等を使用することができる。本発明の誘導体は甘味剤又は甘味剤成分として使用することができるが、更に甘味の付与を必要とする食品等の製品、例えば菓子、チューインガム、衛生製品、化粧品、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として使用することができる。更に、本発明の誘導体を含有し甘味が付与された製品の形態として、また甘味の付与を必要とする当該製品に対する甘味付与方法において本発明の誘導体を使用することができ、その使用方法等については、甘味剤或いは甘味付与方法としての甘味成分を使用する従来法その他公知の方法に従うことができる。

好適な実施の形態

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

（実施例 1）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル 485 mg (1.0 ミリモル) に 4 N-HCl / ジオキサン溶液 5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、

β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン
メチルエステル 385 mg を粘ちような油状物として得た。

上記 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル 385 mg (1.0 ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) 15 ml に溶解し、溶液を 0 °C に保った。これに、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒド 268 mg (1.0 ミリモル)、酢酸 0.060 ml (1.0 ミリモル) 及び $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ 318 mg (1.5 ミリモル) を加え、0 °C で 1 時間、更に室温で 1 夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (Preparative Thin Layer Chromatography: P T L C) で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロベニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 523 mg (0.82 ミリモル) を粘ちような油状物として得た。

上記 N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロベニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 523 mg (0.82 ミリモル) をメタノール 30 ml と水 1 ml の混合溶媒に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 200 mg を加えた。これを水素気流下に室温で 3 時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残渣を P T L C で精製して N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 228 mg (0.48 ミリモル) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.60 (m, 2H), 2.15–2.40 (m, 6H), 2.87–2.97 (dd, 1H), 3.05–3.13 (dd, 1H), 3.37–3.43 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.50–4.60 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.18–7.30 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 8.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 459.2 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 20,000倍。

(実施例2)

N-[N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドの替わりに3,4-ジメトキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率48.7%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52–1.62 (m, 2H), 2.18–2.50 (m, 6H), 2.86–2.76 (dd, 1H), 3.04–3.12 (dd, 1H), 3.37–3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.52–4.62 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.18–7.30 (m, 5H), 8.50 (d, 1H)。

ESI-MS 473.2 (MH^+)。

甘味度（対砂糖） 2, 500倍。

（実施例3）

N-[N-[3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドの替わりに3,4-メチレンジオキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率42.1%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.48-1.60 (m, 2H), 2.14-2.48 (m, 6H), 2.86-2.96 (dd, 1H), 3.03-3.12 (dd, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.47 (d, 1H)。

ESI-MS 457.2 (MH^+)。

甘味度（対砂糖） 5, 000倍。

（実施例4）

N-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシンナムアルデヒドの替わりに4-ベンジルオキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-

メチルエステルを総収率 40.6% で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48–1.60 (m, 2H), 2.14–2.43 (m, 6H), 2.86–2.96 (dd, 1H), 3.04–3.14 (dd, 1H), 3.37–3.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.52–4.62 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.16–7.29 (m, 5H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (br s, 1H)。

ESI-MS 429.2 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 5,000 倍。

(実施例 5)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成 (1)

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに 4-メトキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 50.0% で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.62 (m, 2H), 2.16–2.48 (m, 6H), 2.84–2.94 (dd, 1H), 3.04–3.12 (dd, 1H), 3.38–3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.52–4.62 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.17–7.29 (m, 5H), 8.50 (d, 1H)。

ESI-MS 443.3 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 6,500倍。

(実施例6)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成(2)

4-メトキシシンナムアルデヒド405mg(2.5ミリモル)、アスパルテーム735mg(2.5ミリモル)及び10%パラジウム炭素(50%含水)350mgをメタノール15mlと水5mlの混合溶媒に加え、これを水素気流下、室温で一夜攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓に酢酸エチル30mlを加えしばらく攪拌した後、不溶物を濾過して集めた。少量の酢酸エチルで集めた不溶物を洗った後、これに酢酸エチル-メタノール(5:2)の混合溶媒50mlを加えしばらく攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮した所、残滓全体が固化した。これを減圧下に乾燥した後、メタノール-水の混合溶媒から再結晶してN-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率43.4%で固体として得た。

(実施例7)

N-[N-[3-(4-エトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシンナムアルデヒドの替わりに4-エトキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-エトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率57.1%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (t, 3H), 1.50–1.62 (m, 2H), 2.16–2.48 (m, 6H), 2.85–2.95 (dd, 1H), 3.02–3.12 (dd, 1H), 3.39–3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 4.52–4.59 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.17–7.28 (m, 5H), 8.50 (d, 1H)。

ESI-MS 457.2 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 1, 500 倍。

(実施例 8)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに3-ベンジルオキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率46.6%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.62 (m, 1H), 2.10–2.48 (m, 6H), 2.87–2.96 (dd, 1H), 3.40–3.12 (dd, 1H), 3.33–3.38 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.52–4.60 (m, 1H), 6.53–6.60 (m, 3H), 7.04 (t, 1H), 7.17–7.30 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 9.40 (brs, 1H)。

ESI-MS 429.2 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 8, 000 倍。

(実施例 9)

N-[N-[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに3-メトキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 55.6%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.54-1.66 (m, 2H), 2.18-2.50 (m, 6H), 2.86-2.96 (dd, 1H), 3.02-3.12 (dd, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.53-4.61 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 3H), 7.13-7.30 (m, 5H), 8.50 (d, 1H)。

ESI-MS 443.1 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 3, 500 倍。

(実施例 10)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの替わりにN-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-チロシンメチルエステルを用いる以外は実施例 1 と同様にし

てN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルを総収率45.4%で個体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.52-1.64 (m, 2H), 2.24-2.48 (m, 6H), 2.74-2.84 (dd, 1H), 2.91-2.99 (dd, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.45-4.53 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.78 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H)。

ESI-MS 475.2 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 16,000倍。

(実施例11)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに2-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率54.4%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.52-1.57 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 4H), 2.88-3.11 (m, 2H), 3.41-3.44 (m,

1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 4.53
- 4.59 (m, 1 H), 6.28 - 6.36 (m, 2 H), 6.
88 - 6.90 (d, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 5 H),
8.55 (d, 1 H)。

ESI-MS 459.3 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 20,000 倍。

(実施例 12)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロ
ピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メ
チルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシシナムアルデヒドの替
わりに2-ベンジルオキシ-3-メトキシシシナムアルデヒドを用
いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキ
シ-3-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]
-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率33.4%
で固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.53 - 1.58 (m,
2 H), 2.04 - 2.25 (m, 2 H), 2.26 - 2.32 (m,
4 H), 2.90 - 3.12 (m, 2 H), 3.51 - 3.53 (m,
1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.52
- 4.58 (m, 1 H), 6.64 - 6.78 (m, 3 H), 7.
18 - 7.29 (m, 5 H), 8.52 (d, 1 H)。

ESI-MS 459.4 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 10,000 倍。

(実施例 13)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)プロ

ビル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの合成

3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに2 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN - [N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) プロビル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを総収率57.6%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 1.52 - 1.63 (m, 2H), 2.19 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 2.47 (m, 4H), 2.89 - 3.14 (m, 2H), 3.47 - 3.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.50 - 4.58 (m, 1H), 6.57 - 6.71 (m, 3H), 7.19 - 7.30 (m, 5H), 8.62 (d, 1H), 8.84 (brs, 1H)。

ESI - MS 459.3 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 1,500倍。

(実施例14)

N - [N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) プロビル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの合成

3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに2 - ベンジルオキシ - 4 - メチルシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN - [N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) プロビル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを総収率35.7%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52–1.58 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.19–2.32 (m, 2H), 2.37–2.44 (m, 4H), 2.87–3.11 (m, 2H), 3.39–3.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.53–4.58 (m, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.15–7.29 (m, 5H), 8.54 (d, 1H)。

ESI-MS 443.3 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 30,000倍。

(実施例15)

N-[N-[3-(2,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに2,4-ジメトキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率32.4%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.54 (m, 2H), 2.20–2.31 (m, 2H), 2.25–2.43 (m, 4H), 2.88–3.12 (m, 2H), 3.44–3.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.54–4.59 (m, 1H), 6.40–6.50 (m, 2H), 6.96–6.98 (m, 1H), 7.19–7.29 (m, 5H), 8.51 (d, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH^+)。

甘味度（対砂糖） 4, 000倍。

（実施例16）

N-[N-[3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに2-エトキシ-4-メトキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率35.6%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.30-1.34 (t, 3H), 1.50-1.57 (m, 2H), 2.19-2.41 (m, 2H), 2.24-2.43 (m, 4H), 2.87-3.11 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70-4.03 (q, 2H), 4.53-4.60 (m, 1H), 6.40-6.48 (m, 2H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 5H), 8.51 (d, 1H)。

ESI-MS 487.4 (MH⁺)。

甘味度（対砂糖） 2, 500倍。

（実施例17）

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替

わりに 3-メチル-4-ベンジルオキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 32.2% で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.50-1.58 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.09-2.30 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 4H), 2.89-3.09 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.65-6.83 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 9.04 (brs, 1H)。

ESI-MS 443.4 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 35,000 倍。

(実施例 18)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシンナムアルデヒドの替わりに 3-ベンジルオキシ-4-メチルシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 46.9% で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.51-1.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H),

2. 24 - 2. 39 (m, 4 H), 2. 87 - 3. 11 (m, 2 H),
3. 39 - 3. 43 (m, 1 H), 3. 62 (s, 3 H), 4. 5
4 - 4. 60 (m, 1 H), 6. 47 - 6. 58 (m, 2 H), 6.
90 - 6. 93 (m, 1 H), 7. 12 - 7. 29 (m, 5 H),
8. 52 (d, 1 H). 9. 12 (br s, 1 H)。

ESI-MS 443. 4 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 15, 000 倍。

(実施例 19)

N-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシシナムアルデヒドの替わりに3-メチル-4-メトキシシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率34. 0%で固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 52 - 1. 59 (m, 2 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 20 - 2. 38 (m, 2 H), 2. 26 - 2. 43 (m, 4 H), 2. 89 - 3. 10 (m, 2 H), 3. 39 - 3. 43 (m, 1 H), 3. 62 (s, 3 H), 3. 73 (s, 3 H), 4. 52 - 4. 59 (m, 1 H), 6. 79 - 6. 82 (m, 1 H), 6. 92 - 6. 94 (m, 2 H), 7. 19 - 7. 28 (m, 5 H), 8. 53 (d, 1 H)。

ESI-MS 457. 4 (MH⁺)。

甘味度 (対砂糖) 8, 000 倍。

(実施例 20)

N-[N-[3-(3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシンナムアルデヒドの替わりに3,5-ジメトキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率41.0%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.56-1.62 (m, 2H), 2.18-2.38 (m, 2H), 2.25-2.47 (m, 4H), 2.88-3.11 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.53-4.59 (m, 1H), 6.30-6.35 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 5H), 8.55 (d, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 800倍。

(実施例 21)

N-[N-[3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシンナムアルデヒドの替わりに4-(2-ヒドロキシエトキシ)シンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率33.8%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52–1.60 (m, 2H), 2.18–2.35 (m, 2H), 2.24–2.47 (m, 4H), 3.38–3.43 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.67–3.71 (m, 2H), 3.92–3.95 (m, 2H), 4.53–4.59 (m, 1H), 6.82–6.85 (d, 2H), 7.05–7.07 (d, 2H), 7.19–7.29 (m, 5H), 8.51 (d, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH^+)。

甘味度 (対砂糖) 1,000倍。

(実施例22)

N-[N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成
3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの替わりに4-メチルシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率54.1%で固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.63 (m, 2H), 2.18–2.39 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.29–2.46 (m, 4H), 2.87–3.11 (m, 2H), 3.41–3.47 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.53–4.61 (m, 1H), 7.03–7.09 (m, 4H), 7.17–7.29 (m, 5H), 8.58 (d, 1H)。

ESI-MS 427.4 (MH^+)。

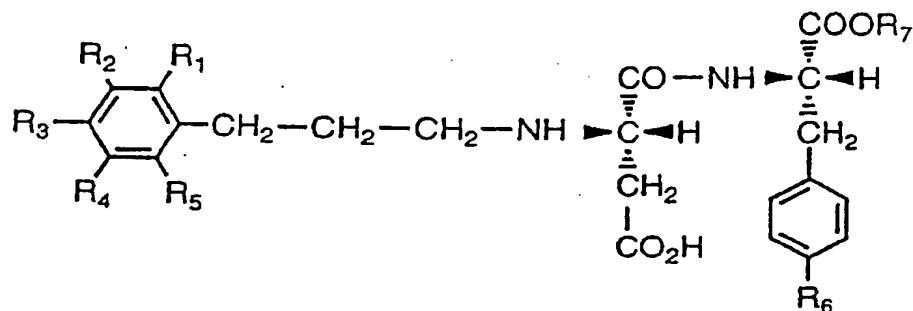
甘味度 (対砂糖) 4,000倍。

発明の効果

本発明の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体は、従来の甘味剤と比較して特に甘味度に優れた性質を有する。本発明により甘味剤として優れた性質を有する新規化学物質を提供することができる。従って、この新規誘導体を甘味剤として使用することができる外に、甘味を要求する飲料、食品等の製品に甘味を付与することも可能である。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式(1)で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)



(1)

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 と、或いは R_2 と R_3 とは一緒になってメチレンジオキシ基(ここで、 R_4 、 R_5 及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ相互に独立していて前記置換基の何れか)を、 R_6 は水素原子又は水酸基を、及び R_7 はメチル基、エチル基、イソプロピル基、ノルマルプロピル基及び *t*-ブチル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

但し、 R_1 から R_5 の全てが共に水素原子を表すか、 R_2 がメトキシ基でかつ R_3 が水酸基を表す誘導体は除かれる。

2. 式中、 R_2 が水酸基、 R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

3. 式中、 R_2 及び R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が

水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

4. 式中、 R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

5. 式中、 R_3 が水酸基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

6. 式中、 R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

7. 式中、 R_3 がエトキシ基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

8. 式中、 R_2 が水酸基、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

9. 式中、 R_2 がメトキシ基、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

10. 式中、 R_3 がメトキシ基、 R_2 及び R_6 が水酸基、 R_1 、 R_4 及び R_5 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

11. 式中、 R_1 が水酸基、 R_3 がメトキシ基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

12. 式中、 R_1 が水酸基、 R_2 がメトキシ基、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

13. 式中、 R_1 が水酸基、 R_4 がメトキシ基、 R_2 、 R_3 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

14. 式中、 R_1 が水酸基、 R_3 及び R_7 がメチル基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子である請求項1記載の誘導体。

15. 式中、 R_1 及び R_3 がメトキシ基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

16. 式中、 R_1 がエトキシ基、 R_3 がメトキシ基、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

17. 式中、 R_2 及び R_7 がメチル基、 R_3 が水酸基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子である請求項1記載の誘導体。

18. 式中、 R_2 が水酸基、 R_3 及び R_7 がメチル基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子である請求項1記載の誘導体。

19. 式中、 R_2 及び R_7 がメチル基、 R_3 がメトキシ基、 R_1 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子である請求項1記載の誘導体。

20. 式中、 R_2 及び R_4 がメトキシ基、 R_1 、 R_3 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

21. 式中、 R_3 が2-ヒドロキシエトキシ基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子、及び R_7 がメチル基である請求項1記載の誘導体。

22. 式中、 R_3 及び R_7 がメチル基、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が水素原子である請求項1記載の誘導体。

23. 請求項1記載の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤又は甘味が付与された食品その他の製品。

更に、甘味剤用の担体又は増量剤を含んでいてもよい。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07K5/075, A23L1/236

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07K5/075, A23L1/236

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-503206, A (Nofre Claude), 9 April, 1996 (09. 04. 96) & FR, 2697844, A & WO, 94/11391, A1 & AU, 9454681, A & ZA, 9308430, A & FI, 9405451, A & NO, 9405090, A & SK, 9401586, A3 & EP, 669935, A1 & CZ, 9403319, A & TW, 260673, A & AU, 664663, A & US, 5480668, A & NZ, 257870, A & EP, 669935, B1 & DE, 69303032, E & ES, 2091114, T3 & CN, 1090571, A & HU, 72192, T & RO, 112621, B1 & IL, 107551, A & RU, 2107071, C1 & BR, 2107071, A3 & MX, 186255, B	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
8 June, 1999 (08. 06. 99)

Date of mailing of the international search report
15 June, 1999 (15. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/01210

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075, A23L 1/236

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07K 5/075, A23L 1/236

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 8-503206, A (ノフル クロト ⁶) 9.4月.1996 (09.04.96) & FR, 2697844, A & WO, 94/11391, A1 & AU, 9454681, A & ZA, 9308430, A & FI, 9405451, A & NO, 9405090, A & SK, 9401586, A3 & EP, 669935, A1 & CZ, 9403319, A & TW, 260673, A & AU, 664663, A & US, 5480668, A & NZ, 257870, A & EP, 669935, B1 & DE, 69303032, E & ES, 2091114, T 3 & CN, 1090571, A & HU, 72192, T & RO, 112621, B1 & IL, 107551, A & RU, 2107071, C1 & BR, 2107071, A3 & MX, 186255, B	1-23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.06.99

国際調査報告の発送日

15.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二

4 B

9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448